

桑寄生总黄酮对大鼠佐剂关节炎模型的影响

王红丽 管俊 冯静 牛源菲 王晓丹 崔瑛

(河南中医药大学, 郑州, 450046)

摘要 目的:观察桑寄生总黄酮(TFHT)对佐剂性关节炎大鼠的药理作用。方法:雄性SD大鼠,测量1次/7d足趾肿胀度及进行1次关节评分。第22天给药后将大鼠处死,取左后足踝关节(除正常给药组大鼠外)做病理切片观察;酶联免疫吸附测定法测定血清中TNF- α 、IL-10、IL-6的含量。结果:TFHT高、中剂量组能够明显改善佐剂性关节炎组大鼠足趾肿胀程度及大鼠全身症状;降低免疫器官系数;降低血清中IL-6、TNF- α 的含量,升高IL-10的含量;病理切片显示踝关节软骨破坏明显减轻,渗出物及血管翳生成减少或无;提示桑寄生总黄酮具有显著的祛风湿和逆转骨关节破坏的作用。结论:桑寄生总黄酮具有明显的祛风湿作用,其作用机制与降低血清中IL-6、TNF- α 的含量,升高IL-10的含量有关。

关键词 桑寄生总黄酮;佐剂性关节炎;炎性反应因子

Effect of Total Flavonoids of Herba Taxilli on Adjuvant Arthritis in Rats

Wang Hongli, Guan Jun, Feng Jing, Niu Yuanfei, Wang Xiaodan, Cui Ying

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract Objective: To study the pharmacological effect of total flavonoids of Herba Taxilli (TFHT) on adjuvant arthritis in rats.

Methods: All male SD rats were injected with Freund's complete adjuvant on the left foot to establish adjuvant joint model. From the beginning of the 9th day of administration, normal group and model group were given 0.5% sodium carboxymethylcellulose (CMC-Na) solution by gavage, while the positive control group was given tripterygium glycosides suspension 1 mg/mL. TFHT high, middle and low dose group were given 360 mg/kg, 180 mg/kg, 90 mg/kg CMC-Na solution for 22 days. The left rear ankle joint diameter of rats were measured and graded every 7 days from the 15th day of modeling. After 22th day, the rats were sacrificed, and the left hind ankle joints (except the normal administration group) were observed for pathological sections. TNF- α , IL-10 and IL-6 in serum were determined by Elisa. **Results:** TFHT high and middle dose group significantly improved the degree of swelling of the toes and the systemic symptoms of rats in adjuvant arthritis group; decreased the immune organ coefficient; decreased the levels of IL-6 and TNF- α , increased IL-10 content. Pathological sections showed ankle cartilage destruction was significantly reduced, exudate and pannus formation decreased or even disappeared. Pharmacodynamics experiments showed that TFHT had significant rheumatism and reversal of bone and joint damage. **Conclusion:** TFHT has obvious effects of anti-rheumatism, whose pharmacological mechanisms are related with the reduce of IL-6 and TNF- α , as well as the rise of IL-10 in serum.

Key Words Total flavonoids of Herba Taxilli; Adjuvant arthritis; Inflammatory factors

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.04.004

风湿性关节炎(Rheumatic Arthritis, RA)是一种病因不可解释的系统性自身免疫疾病,其特征在于进行性的骨破坏和滑膜炎^[1],对称小关节肿胀和疼痛为其最具典型的临床表现^[2]。迄今为止,全球约有16亿RA患者,患病率为0.5%~1.0%,好发于65岁以上的女性^[3]。患者多以关节疼痛为主诉,如未经及时的治疗,将会进行性的发展成全身性关节损伤,极大的影响生命质量^[4]。RA在中医学中被归属于“痹症”范畴,痹症的发病根源于本虚或营卫失和,患者正气不足,风、寒、湿、热邪相合成痹,机体受

外邪侵袭,经络阻塞,气血不调,不通则痛,治当固本祛邪,通络止痛,用善于祛风湿、止痛的中草药治疗RA具有一定的优势。

本实验室前期开展了桑寄生功效物质及归经研究,发现了桑寄生水煎液对佐剂性关节炎模型大鼠有显著的治疗作用,其中蒎萜苷和槲皮苷为桑寄生祛风湿的重要药效物质^[5]。鉴于蒎萜苷和槲皮苷属于黄酮类成分,故本实验以桑寄生的总黄酮部位为对象,遵循中医药基础理论及辨证施治的原则,在类似人RA的佐剂性关节炎模型上对其祛风湿药效进

基金项目:郑州市科技领军人才项目(121PLJRC534)

作者简介:王红丽(1988.09—),女,硕士研究生,研究方向:中药药效、药性及应用研究,E-mail:developinghong@163.com

通信作者:崔瑛(1961.05—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药药性及抗焦虑作用研究,E-mail:cyexin@126.com

行观察和研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级SD大鼠,雄性,180~200 g/只,购于山东朋悦实验动物繁育有限公司,许可证号:SCXK(鲁)20140007。将大鼠随机标记,分放于笼中,5只/笼。动物实验室内温度调控在22~25℃之间,相对湿度调控在40%~50%之间,自由食水饲养,1周后进行试验。

1.1.2 药物 桑寄生总黄酮,自制,纯度范围在56.73%~62.38%之间。桑寄生总黄酮(TFHT)溶液的制备称取一定质量的桑寄生总黄酮,加0.5% CMC-Na溶液超声溶解,配制成所需浓度的溶液。雷公藤多苷混悬液的制备取一定质量的雷公藤多苷片(10 mg/片),研碎,加0.5% CMC-Na溶液超声溶解,配制成质量浓度为1 mg/mL的混悬液。

1.1.3 试剂与仪器 Elisa试剂盒IL-6、IL-10、TNF- α (生产批号:E20160901A,艾莱萨生物科技(上海)有限公司)。弗氏完全佐剂(型号:SLBK7817V,美国SIGMA公司);无菌生理盐水、甲醛、羧甲基纤维素钠均为国产分析纯。酶标仪(Bio Tek Instruments, Inc);低速离心机(型号:DL-5-B,上海安亭科学仪器厂);多级闪蒸器(型号:JMF-320G,河南金鼎科技发展有限公司);独立送风隔离笼具系统(型号:IVC-II,苏州冯氏动物笼具厂);电热套(容量:50L,上海树立仪器仪表有限公司);足趾容积测量仪(型号:YLS-7C,济南益延科技发展有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 SD大鼠不限食水,自由饮食一周后进行试验,从4℃冰箱里取出弗氏完全佐剂,充分震荡、摇匀5 min。模型组、阳性组、桑寄生总黄酮各剂量组用75%医用乙醇消毒后,于大鼠左后足注射0.1 mL弗氏佐剂1次,注射以局部产生白泡为佳,正常组于同样位置注射0.1 mL生理盐水。

1.2.2 给药方法 于造模第9天开始给药。桑寄生总黄酮高、中、低剂量组灌胃给予桑寄生总黄酮溶液(高剂量:360 mg/kg,中剂量:180 mg/kg,低剂量:90 mg/kg),阳性组给予雷公藤多苷片混悬液(10 mg/kg),正常给药组给予桑寄生总黄酮溶液(360 mg/kg),正常组、模型组给予0.5% CMC-Na溶液。给药体积为1.0 mL/100 g,每天早晨1次,连续给药22 d。

1.2.3 检测指标与方法 大鼠足趾肿胀度的测量

及关节炎指数的计算在每只大鼠的踝关节处同一位置做一标记,使用足趾容积测量仪分别于致炎前及灌胃7 d、14 d、21 d后测定继发侧足趾容积1次(共4次),计算足趾肿胀度,其值用来衡量足肿胀的程度。从致炎后8 d开始,每7天进行1次观察评分。按五级法来给非致炎侧三只肢体关节肿胀进行评分。0级:全身足爪无明显红肿;1级:趾关节稍肿;2级:小趾及足趾关节红肿;3级:足踝以下的足爪红肿;4级:全足爪红肿。1级算1分,累计算分,12分为最高分。采用此方法来记录并评估继发性关节炎病的产生及关节障碍程度。

大鼠免疫器官指数的计算连续给药22 d后称取大鼠重量,给予10%的水合氯醛进行麻醉后,腹主动脉取血后迅速取出脾脏和胸腺,用生理盐水洗净脏器表面血污及结缔组织,用吸水纸吸干水分并称重。免疫器官指数=免疫器官重量(mg)/大鼠体重(g)。

关节病理学观察经腹主动脉取血、取出内脏后,立即剥取踝关节,除去皮毛等结缔组织。迅速将踝关节标本放于10%的福尔马林溶液中固定48 h后用5%稀硝酸溶液进行除钙处理,更换除钙液,每日2次。除钙时间直至针刺入标本后有若空感而停止。除钙完成后,用蒸馏水冲洗标本上过剩的固定液体,过夜。在室温条件下,按次序用梯度乙醇进行脱水,至C8H10透明后,经包埋处理后切片,置于预处理过的载玻片上,恒温60℃烤片12 h,进行苏木精伊红(HE)染色法染色,显微镜观察并分析。

血清中炎性反应递质TNF- α 、IL-6、IL-10的检测取血,静置0.5 h后以转速为3 000 r/min,4℃离心10 min下进行血清分离。分离的血清于-20℃条件下保存以备用。按照ELISA试剂盒说明书上的操作步骤操作,以血清内各炎性因子的浓度为横坐标(X),以所测得的吸光度为纵坐标(Y),绘制标准曲线,进行测定。

1.3 统计学方法 所有数据均采用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析,计量资料用平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠的一般情况 实验发现,各组大鼠在注射弗氏完全佐剂(FCA)3 h后,大鼠左后足趾出现明显的红、肿、热等反应,有明显的碰触躲避行为;在48 h内肿胀程度达到最大,足趾表面绷紧发亮,持续72 h后,肿胀开始消退;约造模8 d后,致炎侧足趾再次出现肿胀;造模13 d后,模型组大鼠出现鼻黏

膜出血、耳部红斑、耳部及尾根部结节等典型的关节外表现;当造模后 15 d 时,非致炎侧(右后足趾)出现继发性关节肿胀,病情呈进行性发展,受累踝关节出现明显变形,严重者甚至不能活动,伴有毛发暗淡,精神倦怠,饮水量减少,体重降低、脱毛等全身现象。

2.2 大鼠足肿胀度的比较 从致炎后 15 d 开始,TFHT 高剂量组与雷公藤多苷组开始起治疗效果;致炎后 22 d 起,与关节炎模型组比,TFHT 高、中剂量组显著抑制佐剂性关节炎大鼠的继发性足肿胀程度,并可明显降低关节炎指数,差异均有统计学意义($P < 0.01 \sim 0.05$),其中以 TFHT 高剂量组和雷公藤多苷组作用最为显著。大鼠继发性足趾肿胀度及致炎后关节炎指数均随灌胃治疗的时间的延长而逐渐下降,说明桑寄生总黄酮剂量与关节炎的治疗有一定的相关性。见表 1、表 2。

表 1 各组大鼠足肿胀度比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	大鼠继发性足趾肿胀度			
	0 d	15 d	22 d	29 d
正常对照组	1.61 ± 0.16	0.04 ± 0.18	0.07 ± 0.14	0.07 ± 0.16
关节炎模型组	1.61 ± 0.16	0.63 ± 0.04 *	0.87 ± 0.54 *	0.83 ± 0.42 *
TFHT 高剂量组	1.60 ± 0.03	0.57 ± 0.37 [△]	0.68 ± 0.45 ^{△△}	0.54 ± 0.12 ^{△△}
中剂量组	1.60 ± 0.03	0.58 ± 0.54	0.78 ± 0.71 [△]	0.76 ± 0.40 [△]
低剂量组	1.60 ± 0.02	0.60 ± 0.62	0.82 ± 0.16	0.77 ± 0.48
雷公藤多苷组	1.60 ± 0.02	0.48 ± 0.07 ^{△△}	0.63 ± 0.28 ^{△△}	0.45 ± 0.78 ^{△△}

注:与正常组比较,* $P < 0.01$,与关节炎模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 2 各组大鼠关节炎指数的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	致炎后关节炎指数			
	8 d	15 d	22 d	29 d
正常对照组	0	0	0	0
关节炎模型组	4.70 ± 0.48 *	7.80 ± 0.63 *	7.90 ± 0.74 *	8.00 ± 0.82 *
TFHT 高剂量组	4.90 ± 0.88	7.00 ± 0.16 [△]	6.00 ± 0.94 ^{△△}	4.80 ± 0.79 ^{△△}
中剂量组	4.80 ± 0.79	7.40 ± 0.17 [△]	7.00 ± 0.25 [△]	7.10 ± 0.19 [△]
低剂量组	4.80 ± 0.63	7.60 ± 0.97	7.50 ± 0.08	7.20 ± 0.92 [△]
雷公藤多苷组	4.70 ± 0.95	5.30 ± 0.48 ^{△△}	5.40 ± 0.84 ^{△△}	4.70 ± 0.68 ^{△△}

注:与正常组比较,* $P < 0.01$,与关节炎模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

2.3 各组大鼠免疫器官系数的比较 与正常组比较,关节炎模型组胸腺、脾脏系数显著提高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与关节炎模型组比较,TFHT 高、中剂量组的胸腺、脾脏指数均有不同程度的降低,差异有统计学意义($P < 0.01 \sim 0.05$)。见表 3。

2.4 各组大鼠血清中的 TNF- α 、IL-6、IL-10 的比较 与正常对照组比较,关节炎模型组大鼠血清中的 TNF- α 、IL-6 的含量明显升高,IL-10 的含量下降($P < 0.01$)。经给予 TFHT 治疗后,大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量明显降低,IL-10 的含量显著升高。其中 TFHT 高、中剂量组的治疗效果尤佳($P <$

$0.01 \sim 0.05$)。见表 4。

表 3 各组大鼠免疫器官系数的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	脾脏指数(mg/g)	胸腺指数(mg/g)
正常对照组	2.64 ± 0.16	1.27 ± 0.17
关节炎模型组	5.25 ± 0.39 *	3.42 ± 0.17 *
TFHT 高剂量组	2.93 ± 0.10 ^{△△}	2.45 ± 0.73 ^{△△}
中剂量组	4.99 ± 0.24 [△]	3.18 ± 0.21 [△]
低剂量组	5.07 ± 0.23	3.28 ± 0.21
雷公藤多苷组	2.62 ± 0.17 ^{△△}	1.90 ± 0.33 ^{△△}

注:与正常组比较,* $P < 0.01$,与关节炎模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

表 4 各组大鼠血清中的 3 种炎症反应递质的比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
正常对照组	18.146 ± 2.664	16.234 ± 1.352	7.077 ± 1.105
关节炎模型组	82.435 ± 5.515 *	59.700 ± 2.445 *	4.843 ± 1.597 *
TFHT 高剂量组	46.195 ± 4.875 ^{△△}	29.430 ± 3.217 ^{△△}	13.884 ± 1.681 ^{△△}
中剂量组	75.574 ± 9.094 [△]	33.703 ± 4.693 [△]	9.155 ± 0.940 ^{△△}
低剂量组	76.734 ± 4.561	55.949 ± 5.625	5.880 ± 1.435
雷公藤多苷组	42.213 ± 7.582 ^{△△}	57.770 ± 2.536 ^{△△}	14.562 ± 1.886 ^{△△}

注:与正常组比较,* $P < 0.01$,与关节炎模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

2.5 各组大鼠踝关节病理组织学的差异 在光镜下观察各组大鼠踝关节,正常组大鼠踝关节腔结构完好,由较薄的单层滑膜细胞组成,且无渗出物,无软骨坏死及炎性细胞浸润。关节炎模型大鼠的滑膜细胞由单层排列转变为多层排列,增生紊乱异常。关节腔及周边组织有大量炎性细胞(淋巴细胞为主)浸润,软骨结构不完整,断裂及破坏,伴有软骨细胞肥大,数目减少,有血管翳生成等现象。TFHT 高、中剂量组及雷公藤多苷组大鼠经治疗后踝关节软骨破坏明显减轻,渗出物及血管翳生成减少或无。这些征象表明 TFHT 高、中剂量组有显著的逆转风湿性关节炎破坏的作用。

3 讨论

3.1 实验动物的选择 SD 大鼠、wistar 大鼠、Lewis 大鼠常被用来建立佐剂型关节炎(AA)模型。有研究报道了 3 种品系的大鼠在诱导关节炎模型上的差异,SD 大鼠和 Wistar 大鼠的患病率和病情进展程度均显著高于 Lewis 大鼠,SD 大鼠在病情进展程度上明显高于 Wistar 大鼠,各品系大鼠性别之间在患病率及病情进展程度上无差别^[6]。故本实验采用 SD 大鼠来建立 AA 模型。

3.2 关节炎模型的选择与建立 美国细菌学家 Jules Thomas Freund 在上世纪 50 年代中期,创建了一种免疫性关节炎动物模型,即完全佐剂性关节炎模型(AA)。结核分枝杆菌是一种 65 kD 分子量的

热休克蛋白,与 AA 关节软骨的自身抗原热休克蛋白 60(HSP60)有着相似度极高的结构,它通过分子结合和交叉反应激活来克隆状态 II 型胶原基淋巴细胞,引起自身免疫反应^[7]。AA 模型大鼠关节有多发性局部红肿,炎症反应严重可导致关节畸形、活动障碍。病理切片可观察到滑膜增生性病变,关节及关节软骨因炎性细胞的浸润而遭到破坏和侵蚀^[8]。

本实验过程中发现,各组大鼠在注射 FCA 3 h 后,大鼠左后足趾出现明显的红、肿、热等反应,有明显的碰触躲避行为。在 48 h 内肿胀程度达到最大,足趾表面绷紧发亮;持续 72 h 后,肿胀开始消退;造模 8 d 后,致炎侧足趾再次出现肿胀;造模 13 d 后,模型组大鼠出现鼻黏膜出血、耳部红斑、耳部及尾根部结节等典型的关节外表现;当造模后 15 d 时,非致炎侧(右后足趾)出现继发性关节肿胀,病情呈进行性发展;受累踝关节出现明显变形,严重者甚至不能活动,伴有毛发暗淡,精神倦怠,饮食量减少,体重降低、脱毛等全身现象。上述表现类似于人类 RA。

3.3 阳性对照药物的选择 上世纪 80 年代,中药雷公藤及其制剂雷公藤多苷片以开始在我国广泛使用,曾作为临床上治疗类风湿性关节炎(RA)、红斑狼疮(SLE)等免疫性疾病的一线用药,因其具有肾毒性、生殖毒性等不良反应,被限制使用。雷公藤多苷通过降低骨关节内各炎性因子的水平来抑制骨关节的受到 RA 侵袭的程度^[9]。另有研究表明,雷公藤可以促进滑膜细胞的凋亡和调控 NO 的产生的作用^[10]。本实验预实验中,给予大鼠较大剂量(20 mg/kg)雷公藤多苷混悬液灌胃后,大鼠对其耐受能力较差,出现了吐药液等不良反应,故将雷公藤多苷混悬液剂量调整到 10 mg/kg,发现大鼠无明显不良反应,足趾肿胀消散较快,全身症状有所改善。因此,雷公藤多苷可以成为桑寄生总黄酮治疗 RA 的阳性对照药品,有助于抗炎及免疫药效的评价。

3.4 关节炎模型药效指标

3.4.1 关节炎模型炎性因子指标 IL-6 为一种主要的促炎递质,广泛存在于 RA 患者的血清和滑液,可与膜结合受体、可溶性受体结合,可致滑膜细胞增生过度、促使血管翳生成和关节软骨破坏等^[11]。TNF- α 均是由单核或巨噬细胞在病毒感染等作用下合成和分泌的炎性反应递质,它的升高能破坏关节软骨、诱发关节结构破坏、促进血管生成和滑膜凋亡^[12]。IL-10 可以阻止 LI-1 β 和 TNF- α 的生成,可拮抗 RA 病情的发展,起到抗炎和抑制免疫的作用。

通过抑制 TNF 的释放来促进免疫复合物的清除。其降低能增加体内的 M1 介导促炎细胞因子,导致 RA 炎性反应的发生^[13]。本实验中,TFHT 高、中剂量组能够明显降低血清中 TNF- α 、IL-6 的含量及升高 IL-10 的含量。表明桑寄生总黄酮具有显著的祛风湿功效。

3.4.2 免疫器官系数对关节炎模型的意义 胸腺、脾脏因含有大量的巨噬和淋巴细胞,均是机体进行细胞免疫及体液免疫的核心器官。因此,在当机体受到炎症反应、肿瘤等侵害时,脾脏、胸腺均会有反应性的增生。胸腺及脾脏的质量变化可以反映某种药物是否有调节及抑制免疫的作用,因此免疫器官的相对重量的的变化是免疫评价的重要指标。大鼠经注射 FCA 免疫后,大鼠的胸腺和脾脏均有不同程度的出现肿大。TFHT 高、中剂量组均能明显的降低大鼠的胸腺指数和脾脏指数。提示了桑寄生总黄酮可调节免疫系统,阻止炎症反应的进展。

4 结论

本实验过程中发现,各组大鼠在注射 FCA 3 h 后,大鼠左后足趾出现明显的红、肿、热等反应,有明显的碰触躲避行为。连续注射一段时间后模型组大鼠出现鼻黏膜出血、耳部红斑、耳部及尾根部结节等典型的关节外表现,且非致炎侧(右后足趾)出现继发性关节肿胀,病情呈进行性发展,受累踝关节出现明显变形,严重者甚至活动障碍,伴有毛发暗淡,精神倦怠,饮食量减少,体重降低、脱毛等全身现象,类似于人类 RA,说明造模成功。致炎后 22 d 起,与关节炎模型组比较,TFHT 高、中剂量组显著抑制着佐剂性关节炎大鼠的继发性足肿胀程度,可明显降低关节炎指数(AI)和免疫器官系数,大鼠血清中 TNF- α 、IL-6 的含量明显降低,IL-10 的含量显著升高。在光镜下观察到大鼠经治疗后踝关节软骨破坏明显减轻,渗出物及血管翳生成减少或无。关节炎模型大鼠的病理表现均随灌胃治疗的时间的延长而出现好转,说明桑寄生总黄酮剂量与关节炎的治疗有一定的相关性。

综上所述,TFHT 高、中剂量组可以改善佐剂性关节炎模型的关节肿胀、具有显著的祛风湿作用,其作用机理与它可以降低 IL-6、TNF- α ,升高 IL-10 的含量有关。

参考文献

[1]覃勇荣,李宏森,刘旭辉,等.桂西北不同寄主桑寄生科植物总黄酮含量的季节差异[J].河池学院学报,2014,34(5):1-7.

(下接第 807 页)

- 物炎症因子的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(7):1014-1016.
- [15] 姚希乐. 四妙二藤汤加味治疗湿热阻络型类风湿关节炎的效果观察[J]. 中国医药, 2016, 11(8):1207-1211.
- [16] 张云玲, 郑一敏, 胡少南, 等. 6-姜酚对幽门螺杆菌的抑菌作用研究[J]. 现代食品科技, 2013, 29(6):1259-1261, 1305.
- [17] 陈茁, 陈廷英, 郭梅, 等. 鲜生姜片配合西药治疗肿瘤化疗后及对恶心呕吐的影响[J]. 陕西中医, 2013, 34(4):448-449.
- [18] 张霖, 吴庆琛, 张诚. 生姜醇提取物对人肺腺癌细胞(A549)增殖和凋亡的影响[J]. 中国药房, 2009, 21(39):3656-3658.
- [19] 秦燕弟, 魏晓梅, 王晓丽. 生姜醇提取物对糖尿病小鼠肾损害保护作用的研究[J]. 大理学院学报, 2013, 12(6):34-37.
- [20] 宋一平, 崔德健, 茅培英. 慢性阻塞性肺病大鼠模型的建立及药物干预的影响[J]. 军医进修学院学报, 2001, 22(2):99-102.
- [21] 陈林知, 戴天木. 寒饮蕴肺证大鼠病理模型的建立[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(12):13-14.
- [22] 潘宗奇, 蔡晨浩, 冯贤惠, 等. 寒饮蕴肺证大鼠模型建立方法探索[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(5):919-922, 972.
- [23] 王洪武, 孙广仁. 寒饮蕴肺证辨证要点临床调查[J]. 山西中医, 2004, 20(3):41-43.
- [24] Chung K F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease[J]. EurRespirJ, 2001, 18:50-59.
- [25] Kasaian MT, Miller DK. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease[J]. Biochem Pharmacol, 2008, 76(2):147-155.
- [26] 董三军, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期血清白介素4及白介素13水平调查[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(28):7048.
- [27] Sun SH, Tang WX, Liu C, et al. Effects of tumonecrosis factor alpha on proteolysis of respiratory muscles in rats with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2007, 30(3):186-191.
- [28] 杜月娟, 沈江平. IL-4及IL-10在COPD发病机制中的作用[J]. 健康之路, 2013, 12(8):252.
- [29] 关方霞, 关玉霞, 杨波, 等. 星形胶质细胞形态学观察在高通量药物筛选水通道蛋白4抑制剂中的应用[J]. 郑州大学学报:医学版, 2006, 41(5):870-872.
- [30] Verkman AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2007, 159(3):324-330.
- [31] Kirkham S, Sheehan JK, Knight D, et al. Heterogeneity of airways mucus: variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B[J]. Biochem J, 2002, 361(3):537-546.
- [32] 张蔚, 谭艳芳, 江山平, 等. 吕志强. 福莫特罗对哮喘小鼠气道杯状细胞增生及粘蛋白 MUC5ac mRNA 表达的影响[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2010, 31(3):332-337.
- [33] Song Y L, Yang B X, Michael A M, et al. Role of aquaporin water channels in pleural fluid dynamics[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2000, 279:1744-1750.
- [34] Borok Z, Verkman A S. Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: role of aquaporin water channels in fluid transport in lung and airways[J]. J Appl Physiol, 2002, 93(6):2199-2206.
- [35] 熊本强, 李翔, 李喜兵, 等. 水通道蛋白1对气道高反应大鼠粘液高分泌的影响[J]. 湖南师范大学学报:医学版, 2012, 9(1):6-9.

(2018-03-02 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第802页)

- [2] 苏本伟, 张协君, 朱开昕, 等. RP-HPLC法测定桑寄生中槲皮苷和槲皮素含量的提取方法比较[J]. 广西中医药, 2012, 35(4):53-55.
- [3] 李永华, 苏本伟, 张协君, 等. 桑寄生及其寄主植物桑树1-脱氧野尻霉素含量相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15):2102.
- [4] 王誉霖, 张文龙, 龙小琴, 等. 不同寄主植物对桑寄生挥发性成分的影响研究[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(8):17-25+32.
- [5] 苏娣, 梁毅, 周欣欣, 等. 桑寄生有效部位对白血病细胞株 K562 抑制作用的研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(2):12-15.
- [6] 张瑾. 桑寄生的成分分析及其抗白血病细胞活性部位的筛选研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [7] 叶立新, 王继红, 黄华利. 桑寄生对肾性高血压大鼠血浆β-内啡肽浓度影响的量效作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(27):84-85.
- [8] 刘丽娟, 周诚. 复方桑寄生钩藤颗粒对高血脂大鼠血压、血脂的影响[J]. 中国药业, 2011, 20(19):5-6.
- [9] 汪宁, 朱荃, 周义维, 等. 桑寄生对培养的人 HepG2 细胞葡萄糖消耗作用的影响[J]. 中医药学刊, 2006, 24(3):442-443.
- [10] 杨再波, 杨胜峦, 龙成梅, 等. 桑寄生中总黄酮的含量测定及抗氧化活性研究[J]. 食品研究与开发, 2012, 33(3):120-122.
- [11] Jae-Myung Yoo, Ju-Hye Yang, Young Soo Kim, etc. Inhibitory Effect of Lanthus parasiticus on IgE-Mediated Allergic Responses in RBL-2H3 Cells[J]. Mediators of Inflammation, 2016, 2016:75-77.
- [12] Jin Bae Weon, Jiwoo Lee, Min Rye Eom, etc. The Effects of Lanthus parasiticus on Scopalamine-Induced Memory Impairment in Mice[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014, 2014:130-134.
- [13] Daniel Zin Hua Wong, Habsah Abdull Kadir, Choy Long Lee, etc. Neuroprotective properties of Lanthus parasiticus aqueous fraction against oxidative stress-induced damage in NG108-15 cells[J]. Journal of Natural Medicines, 2012, 66(3):97-99.

(2018-03-02 收稿 责任编辑:徐颖)